

JULKAISTU NUMEROSSA 1/2016  
BIOLOGISET LÄÄKKEET

# Benepali on ensimmäinen etanerseptin biosimilaari

*Taina Methuen, Niklas Ekman, Pekka Kurki / Kirjoitettu 22.4.2016 / Julkaistu 10.5.2016*



Benepali 50 mg injektioneste liuos, esitäytetyssä ruiskussa tai esitäytetyssä kynässä, Samsung Bioepis UK Limited.

Benepali on biologinen kaltaislääke eli biosimilaari. Se on kehitetty samankaltaiseksi ja vertailukelpoiseksi viitevalmisteensa Enbrelin kanssa. Enbrelillä on ollut myyntilupa Euroopan unionin alueella jo yli 15 vuotta. Benepalia käytetään aikuisilla samojen sairauksien hoitoon kuin Enbrelä.

Biosimilaarivalmiste sisältää eri version samasta vaikuttavasta aineesta kuin sitä vastaava alkuperäislääke, jota kutsutaan viitevalmisteeiksi. Versioiden välillä voi esiintyä pieniä eroja, jotka johtuvat biologisten lääkkeiden tuotantotavasta ja niiden monimutkaisesta molekyylirakenteesta.

Biosimilaareilla ilmenee tietynasteista luontaista vaihtelua valmistuserien välillä aivan samaan tapaan kuin biologisilla alkuperäislääkkeillä. Biosimilaarin myyntilupaa haettaessa on osoitettava, että tämä sisäinen vaihtelu sekä mahdolliset erot biosimilaarin ja viitelääkkeen välillä eivät vaikuta biosimilaarin tehoon tai turvallisuuteen.

Biologiset alkuperäislääkkeet ovat kalliita. Biosimilaarien markkinoille tulon ansiosta lääkekustannuksia voidaan hillitä ja samalla ylläpitää yksilöllisen hoidon laatu.

### Käyttöaiheet ja vaikutusmekanismi

Benepalia käytetään aikuisilla samojen sairauksien hoitoon kuin sen viitevalmistetta Enbrelä (taulukko 1). Benepalia ei ole tarkoitettu lapsille, sillä pieneniannoksia lääkemuotoja ei ole.

*Taulukko 1. Benepalin käyttöaiheet aikuisilla ovat samat kuin sen viitevalmisteealla Enbrelillä.*

Keskivaikea tai vaikea nivelreuma: Benepalia annetaan yhdessä metotreksaatin kanssa aikuisille, joiden sairaus ei ole reagoinut riittävästi muihin hoitoihin, tai yksinään, jos metotreksaatti ei sovellu potilaalle. Benepalia voidaan antaa myös vaikeaa nivelreumaa sairastaville potilaille, jotka eivät ole saaneet metotreksaattia aiemmin.

Aikuisten psoriaasiartriitti, kun muilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta.

Vaikea selkärankareuma, kun muilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta.

Vaikea aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, kun tulehduksesta on objektiivisia merkkejä, mutta röntgentutkimuksessa ei voida havaita poikkeavuuksia.

Keskivaikea tai vaikea läiskäpsoriaasi: Benepalia käytetään potilailla, joilla ei ole ollut riittävää vastetta tai joille muut tämän sairauden hoidot eivät sovellu.

Nivelreumassa, selkärankareumassa ja psoriasiksessa vallitsee krooninen tulehdus, jossa tuumorinekroositekijä (TNF) alfan rooli on keskeinen. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin, jolloin TNF:n biologinen aktiivisuus estyy.

### Annos ja antotapa

Benepali-hoidon aloittaa ja sitä valvoo erikoislääkäri, joka on perehtynyt Benepalin käyttöaiheeseen kuuluvien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon.

Benepalia on saatavana esitäytetyissä ruiskuissa tai kynissä, jotka sisältävät injektiooliuosta ihonalaista injektiota varten. Tavanomainen suositusannos aikuisilla on 50 mg kerran viikossa. Läiskäporiaasin hoidossa voidaan antaa myös 50 mg:n annos kahdesti viikossa ensimmäisten 12 hoitoviikon ajan. Potilas tai potilasta hoitava henkilö voi antaa injektion saatuaan asianmukaisen koulutuksen.

## **Teho**

Biosimilaarilääkkeen kehittämisessä on olennaista etsiä eroja viitevalmisteeseen, ei todistaa uudelleen alkuperäislääkkeen vaikuttavan aineen tehoa ja turvallisuutta. Benepalin ja Enbrelin analyyttinen ja *in vitro* toiminnallinen vertailtavuus osoitettiin laajoissa fysikokemiallisissa ja biologisissa tutkimuksissa.

Kliinisissä tutkimuksissa varmistetaan ensin, että biosimilaarin ja alkuperäisen viitelääkkeen imeytyminen ja eliminaatio ovat samankaltaiset koehenkilöillä. Sen jälkeen verrataan satunnaistetussa ja sokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa biosimilaaria ja alkuperäislääkettä toisiinsa. Pyrkimyksenä on osoittaa, että biosimilaari ja alkuperäislääke ovat kliinisesti vertailukelpoisia.

Tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla osoitettiin, että Benepalin annostelu tuotti vastaavan pitoisuuden vaikuttavaa ainetta elimistöön kuin Enbrel.

Lisäksi Benepalia verrattiin Enbreliin yhdessä kliinisessä päätutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 596 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea nivelreuma metotreksaattihoidosta huolimatta. Tehon pääasiallisena mittarina oli niiden potilaiden osuus, joilla ACR-pistemäärä (kivuliaita turvonneita niveliä ja muita oireita kuvaava mittari) laski vähintään 20 % (ACR20-vaste) 24 hoitoviikon jälkeen. Benepali vähensi nivelreuman oireita yhtä tehokkaasti kuin Enbrel: ACR20-vasteen saavutti 78 % Benepalia saaneista potilaista (193 potilaalla 247:stä) ja 80 % Enbrelä saaneista potilaista (188 potilaalla 234:stä). Toissijaiset muuttujat tukivat tehon samankaltaisuutta.

## **Haittavaikutukset**

Benepalin käytön yhteydessä ei ole raportoitu sellaisia haittoja, joita ei tiedetä olevan Enbrelillä. Benepalin yleisimmät haittavaikutukset ovat pistoskohdan reaktiot kuten verenvuoto, punoitus, kutina, kipu ja turvotus sekä infektiot mukaan lukien nuhakuume ja keuhko-, rakko- ja ihoinfektiot. Benepali-hoito on lopetettava, jos potilas saa vakavan infektion. Benepalia ei saa antaa potilaille, joilla on infektio tai riski saada sepsis.

Tutkimukset eivät viittaa siihen, että Benepali olisi viitevalmistettaan immunogeenisempi. Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat yleensä olleet ei-neutraloivia ja ohimeneviä. Todettujen vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei näytä olevan korrelaatiota.

## Yhteenveto

Euroopan lääkeviraston EMAn lääkevalmistekomitea CHMP katsoi, että Benepali on rakenteeltaan, laadultaan, teholtaan ja turvallisuudeltaan viitevalmisteesa Enbrelin kanssa samankaltainen ja vertailukelpoinen. Näin ollen Benepalin hyödyt ovat Enbrelin tavoin suuremmat kuin sen mahdolliset haitat.

Benepaliin kohdistuu lisäseuranta kuten muihinkin uusiin lääkevalmisteisiin, koska tietoa on toistaiseksi vielä rajallisesti. Lisäseurannan tavoitteena on havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa.



**Taina Methuen**

LL  
Ylilääkäri, Fimea



**Niklas Ekman**

FT  
Erikoistutkija, Fimea



**Pekka Kurki**

Tutkimusprofessori, Fimea

## LISÄÄ AIHEESTA

### Uutta lääkkeitä: Apremilasti

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/2\\_2015/vain-verkossa/apremilasti](http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/2_2015/vain-verkossa/apremilasti))

### Uutta lääkkeitä: Sekukinumabi

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/2\\_2015/palstat/sekukinumabi](http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/2_2015/palstat/sekukinumabi))

## HYVÄ TIETÄÄ

- Benepali-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 19. marraskuuta 2015. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) Search for medicines –toiminnolla. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhtenveto välilehdeltä Product information.

## KIRJALLISUUTTA

Ekman N, Kurki P. Biosimilaarit – lääkealan kuuma peruna 2013. Sic! 2013; 1: 28–31.

Schneider CK, ym. Setting the stage for biosimilars monoclonal antibodies. Nat Biotechnol 2012; 30(12): 1179–85.

**Biosimilaarit Fimea** ([http://www.fimea.fi/laaketurvallisuus\\_ja\\_tieto/biosimilaarit](http://www.fimea.fi/laaketurvallisuus_ja_tieto/biosimilaarit))

**Euroopan lääkeviraston EMAn biosimilaari ohjeistot** ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))